

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA NA OSTEOSARCOPENIA EM
MULHERES PÓS-MENOPAUSA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Amerisley Gonçalves
Jennyfer Konrad Biberg
Dayanne da Costa Maynard

Brasília, 2019

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2019), a expectativa de vida mundial gira em torno de 72 anos e demonstra maior crescimento desde a década de 60. Em 2016, no Brasil, a expectativa de vida era de 75,72 anos para ambos os sexos, sendo de 79,31 anos para mulheres (BRASILa; BRASILb, 2019).

Para o sexo feminino, entre os 45 e 55 anos de idade inicia-se a fase biológica em que permanentemente cessa a menstruação e o período reprodutivo da mulher, definida como menopausa. A transição pode durar de 7 a 14 anos, sendo a perimenopausa o período que antecede e de pós-menopausa o período em seguida (LUI FILHO *et al.*, 2015; NIA, 2017). De acordo com Takahashi e Johnson (2015), a maioria das mulheres viverá cerca de 40% da vida no período pós-menopausa, sendo que tabagismo, menor índice de massa corporal, não ter filhos e menor escolaridade estão relacionados à menopausa precoce.

Este esgotamento natural dos folículos ovarianos, o climatério, vem acompanhado de uma série de sinais e sintomas, caracterizando a síndrome climatérica que abrange alterações físicas, emocionais e hormonais. Essa última, advém da falta de resposta dos ovários aos níveis do hormônio folículo estimulante (FSH), diminuindo a síntese e secreção de estradiol que resulta em um estado hipoestrogênico, implicando posteriormente em complicações cardiovasculares, osteoporose e doenças neuro cognitivas (SPG, 2016).

O hipoestrogenismo pós-menopausa e a idade contribuem fortemente na diminuição da massa óssea e fragilidade esquelética, diminuindo a resistência do osso, além da perda gradual e generalizada de massa muscular e força relacionada à senescência, denominada sarcopenia (SPG, 2016; VELLAS *et al.*, 2018). Atualmente, a presença de osteoporose ou osteopenia concomitantemente com sarcopenia é definida como osteosarcopenia, uma combinação de baixa densidade mineral óssea com pouca quantidade ou qualidade muscular e, conseqüentemente, força e desempenho físico reduzidos (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019; HASSAN, DUQUE, 2017).

Dois pontos são comuns nas intervenções padrão frente a osteosarcopenia: nutrição e atividade física. Na perspectiva nutricional, objetiva-se

correção de possíveis deficiências, ingestão correta do aporte proteico e outras estratégias nutricionais, como por exemplo, auxílio da suplementação com creatina (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2017; MARZETTI *et al.*, 2017).

A creatina, um recurso voltado para a hipertrofia muscular, é uma amina nitrogenada naturalmente produzido no organismo pelo fígado, rins e pâncreas a partir da arginina, glicina e metionina, porém a maior concentração é proveniente da alimentação, principalmente de carnes e frutos do mar. Aproximadamente 95% da creatina encontra-se na musculatura esquelética, sendo que a intramuscular predomina sob a forma de fosfocreatina (CP), e uma pequena quantidade no cérebro com possível potencial protetor contra desordens neurológicas (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2017, DORFMAN, 2012; KREIDER *et al.*, 2017; RIESBERG *et al.*, 2016).

Ademais, estudos recentes apontam propriedades antioxidantes, antiapoptóticas e imunomoduladoras fortemente interessantes do uso da creatina em doenças ósseas e musculares, tal qual a osteosarcopenia (BENDER, KLOPSTOCK, 2016; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019; HIRSCHFELD, KINSELLA, DUQUE, 2017; RIESBERG *et al.*, 2016).

A intervenção nutricional é uma ferramenta importante visto que idosos tendem a ingerir menos alimentos fonte de proteína e, conseqüentemente, de creatina, levando a um baixo consumo. Considerando a incapacidade de ingestão adequada por fontes alimentares, a suplementação de creatina mostra-se benéfica e eficaz, além de seguramente comprovada, de baixo custo, com raros efeitos colaterais e contraindicações. A manutenção e desaceleração da perda de tecido ósseo e muscular relacionada às alterações hormonais da senilidade feminina traz benefícios e melhora a capacidade funcional, com menor risco de quedas e fraturas, garantindo autonomia e mais qualidade de vida.

Diante do exposto, este estudo teve como objetivo revisar o papel da suplementação de creatina na osteosarcopenia em mulheres na pós-menopausa.

METODOLOGIA

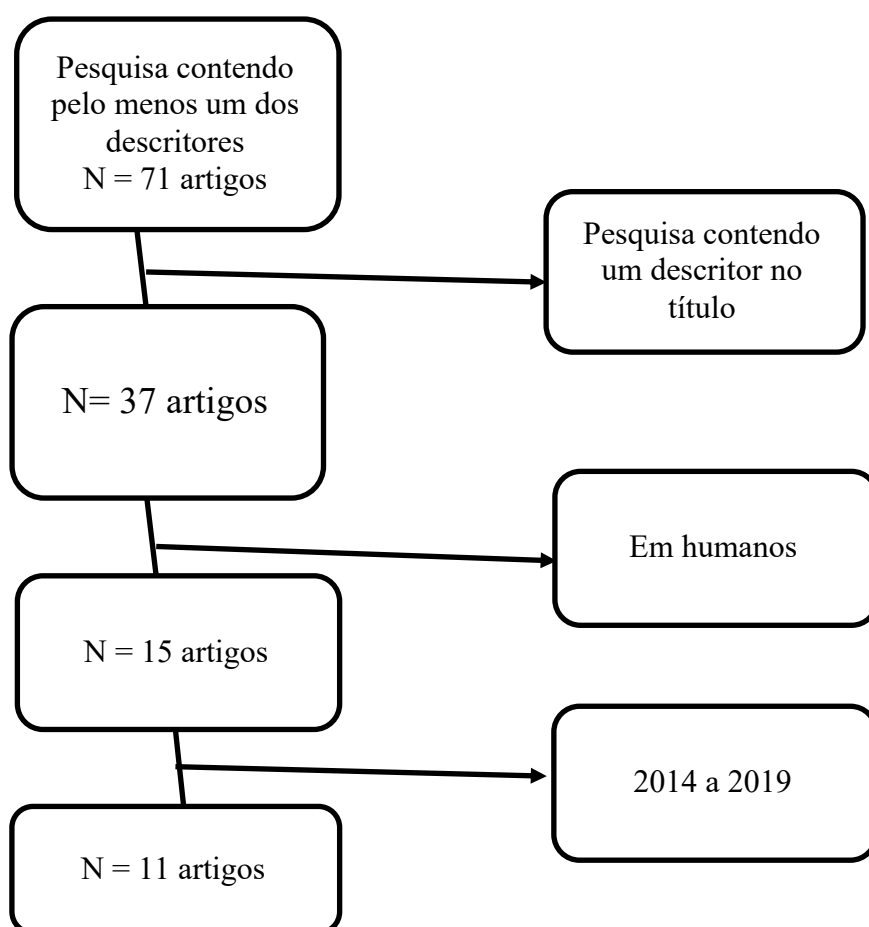
O presente trabalho foi realizado a partir de uma revisão de literatura a respeito do tema “a suplementação de creatina na osteosarcopenia em mulheres pós-menopausa”. Para elaboração da pesquisa foram examinados artigos científicos, publicações governamentais publicadas em inglês e português, usando bases de dados eletrônicos *Public Medline* (PubMed) e *The Scientific Electronic Library Online* (SciELO), além de livros acadêmicos. Quanto aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para a busca foram utilizados: pós-menopausa (*post-menopause/postmenopausal*), creatina (*creatine*), osteosarcopenia, osteoporose (*osteoporosis*) e sarcopenia, empregando o operador booleano “and” para permitir a junção dos termos escolhidos.

Primeiramente, a análise dos dados foi feita a partir dos títulos dos artigos que continham os descritores acima, sendo excluídos àqueles que não continham nenhum destes. Posteriormente, uma nova seleção deu-se a partir da leitura dos resumos, os quais foram excluídos os que não se encaixavam no conteúdo proposto. Na etapa final e seguinte, realizou-se a leitura dos artigos na íntegra, buscando aqueles que melhor atendiam a exposição do tema, selecionando os que seguiam os critérios de inclusão: artigos experimentais realizados em humanos, no período de 2014 a 2019 e testando suplementação de creatina monohidratada.

REVISÃO DA LITERATURA

Ao final da pesquisa, atendendo aos critérios de inclusão e exclusão de artigos, foram analisados 11 trabalhos para a presente revisão, como apresentado abaixo na figura 1.

Figura 1. Organograma: levantamento de dados para a presente revisão. Brasília-DF, 2019.



Senescência feminina

A senescência tem início aos 30 anos e caracteriza-se pelo processo biológico e natural de envelhecimento que envolve alterações e declínio de funções fisiológicas, como a diminuição progressiva de massa e força muscular com aumento de massa adiposa e gordura visceral, culminando em um estado de saúde frágil com consequências para mobilidade, aumento do risco de quedas e fraturas, incapacidade de realização de atividades diárias, perda da autonomia e aumento da mortalidade (ANDRADE *et al.*, 2018; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019; WELLMAN; KAMP, 2012).

Para Fachine e Trompieri (2012), o envelhecimento pode ser conceituado como primário, secundário ou terciário. O primário caracteriza o processo normal de senescência que atinge de forma progressiva e cumulativa o organismo. Já o secundário, deriva de estados patológicos que não fazem parte naturalmente da velhice, causando sintomas clínicos. Por fim, o terciário é um profundo estado de debilidade física e mental, o qual também pode ser chamado de terminal. Portanto, há forte interação entre o primário e secundário, uma vez que o estilo de vida e o ambiente em que se vive pode acelerar ou frear esse processo.

Por outro lado, para Moraes (2008), o envelhecimento biológico subdivide-se em fisiológico (senescência), quando não há patologias aparentes que incapacitam o idoso, mas ocorrem alterações profundas que caracterizam a síndrome da fragilidade, cujo fatores de risco são sexo feminino, condição socioeconômica, má nutrição, e sarcopenia, por exemplo. Ou patológico (senilidade), no qual há doenças aparentes.

Padrões hereditários, hábitos de vida e comorbidades são os principais determinantes das disfunções moleculares e desregulação da homeostase, comprometendo o bom funcionamento do organismo com o avanço da idade. A secreção de hormônios produzidos e secretados pelo eixo hipotálamo-hipófise-glândula muda com o passar dos anos e perde-se a sensibilidade aos hormônios finais responsáveis pelo feedback negativo, identificado no metabolismo dos idosos, sendo os achados: valores elevados do hormônio hipofisário tireoestimulante (TSH) e diminuídos dos hormônios tireoidianos tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). Além

disso, estados inflamatórios e hábitos alimentares afetam o processo de envelhecimento, uma vez que se associam fortemente às doenças crônicas relacionadas à idade, que são elas neurodegenerativas, cardiodegenerativas e osteodegenerativas (MORAES, 2008; VAN DEN BELD *et al.*, 2018).

Na senilidade, acontecem importantes perdas em componentes corporais essenciais, com redução de 20 a 30% da água corporal total, da massa muscular e do tecido ósseo. Isto pode ser explicado, em partes, por alterações endócrinas de menor resposta renal ao hormônio antidiurético, diminuição dos níveis de aldosterona, redução do hormônio de crescimento, dos hormônios sexuais e aumento do paratormônio. Tanto em homens quanto em mulheres, essa perda de hormônios sexuais contribui para alterações na massa corporal, integridade musculoesquelética, disfunção sexual e riscos a longo prazo (MORAES, 2008; JONES; BOELAERT, 2015)

Na fase reprodutiva feminina, a maior parte do hormônio sexual predominante, o estrogênio, é sintetizado e secretado pelos ovários. No entanto, na insuficiência ovariana da menopausa, 90% destes são perdidos, levando à formação de estrógenos pela enzima aromatase presente no tecido adiposo e na pele, com contribuição das glândulas adrenais, porém sendo insuficiente para manter níveis ótimos que previnam intercorrências. As mudanças mais conhecidas como resultado, são a osteoporose, já que o estrogênio estimula a atividade osteoblástica, e, ainda, o ganho de gordura paralelo à perda de massa muscular (FECHINE; TROMPIERI, 2012; JONES; BOELAERT, 2015).

1. Fisiologia da pós-menopausa

Segundo o Consenso Nacional de Menopausa (SPG,2016) a pós-menopausa é caracterizada pelo período de anos subsequente à ocorrência da última menstruação, ou seja, após a menopausa e compreende duas fases: a precoce, até os seis primeiros anos e tardia, os anos subsequentes.

As mulheres já nascem com a quantidade máxima de folículos ovarianos e, com o passar dos anos, diminui progressivamente, independente do uso de contraceptivos, gestações ou idade da primeira menstruação. Essa perda do número de folículos está relacionada às mudanças ocorridas no climatério. Em

relação à fisiologia, as alterações hormonais iniciam-se na hipófise, tendo como primeiro indício o aumento do hormônio folículo estimulante (FSH), resultando na redução dos níveis de inibina B e da síntese e secreção do estradiol. Há também o aumento do hormônio luteinizante (LH), que possui sua produção controlada pelo hipotálamo através do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Assim, o período pós-menopausa é hormonalmente conhecido por FSH elevado ($>30\text{mUI/mL}$) e baixos níveis de estradiol. Essa relação FSH/LH continua elevada nos primeiros anos devido ao nível declinante de esteróides, peptídeos e envelhecimento ovariano (ÁGUAS, 2011; HALL, 2015; TAKAHASHI; JOHNSON, 2015).

O envelhecimento reprodutivo pode ser classificado através do chamado *Stage of Reproductive Aging in Woman* (STRAW), apresentado na figura 2, pois abrange três fases: idade reprodutiva, transição menopausal e pós menopausa, compreendendo dez estágios e descrevendo as características do ciclo menstrual, níveis hormonais, contagem dos folículos e principais sintomas associados (TAKAHASHI; JOHNSON, 2015).

Dentre a sintomatologia clínica presente nesse importante período para a mulher, observam-se sintomas vasomotores - frequentes na perimenopausa e na pós-menopausa precoce - atrofia urogenital, alterações cutâneas, e tardiamente podem ocorrer complicações cardiovasculares, osteoporose e doenças neurodegenerativas. Após a menopausa, intensifica-se a diminuição de massa óssea, devido a baixa de estrogênio e idade, contribuindo para ocorrência de osteoporose, aumentando assim o risco de fraturas, podendo levar à incapacidade funcional, dores e até risco de vida (SPG, 2016).

Figura 2. Estágio do Envelhecimento Reprodutivo em Mulheres.

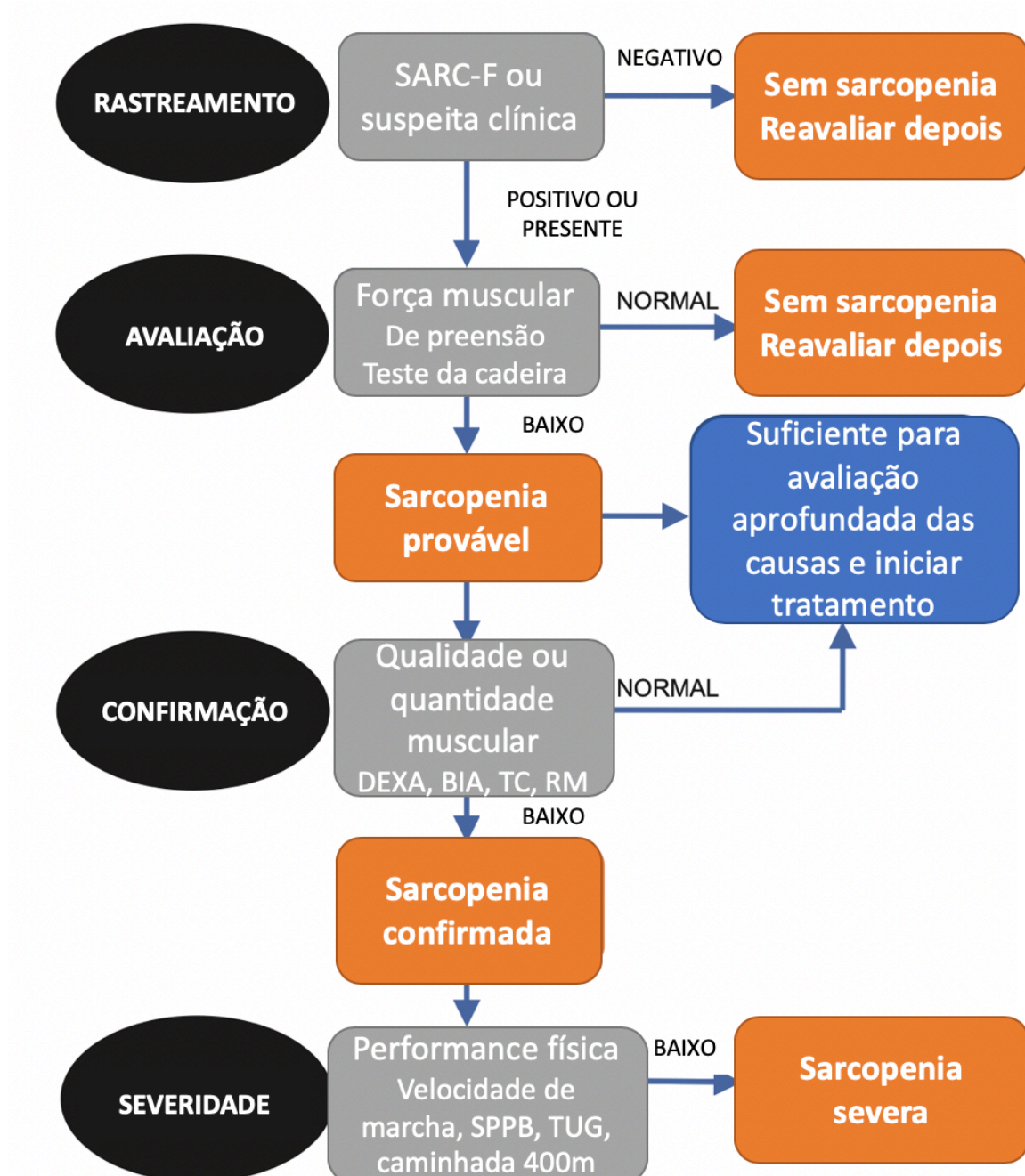
Menarca				FMP (0)						
Estágio	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	2
Terminologia	Reprodutiva				Transição Menopausal		Pós Menopausa			
	Precoce	Máxima	Tardia		Precoce	Tardia	Precoce		Tardia	
					Perimenopausa					
Duração	Variável				Variável	1-3 anos	2 anos (1+1)		3-6 anos	Vida útil remanescente
CRITÉRIO PRINCIPAL										
Ciclo Menstrual	Variável a regular	Regular	Regular	Mudanças súbitas no fluxo/duração	Duração Variável Diferença persistente ≥ 7 dias na duração de ciclos consecutivos	Intervalo de amenorria ≥ 60 dias				
CRITÉRIOS DE SUPORTE										
ENDÓCRINOS										
FSH			Normal	Variável*	↑ Variável*	↑ > 25UI/L**	↑ Variável*	Estabiliza		
AMH			Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Muito Baixo		
Inibina B			Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Muito Baixo		
Contagem de Foliculos Antrais 2-10 mm			Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Muito Baixo	Muito Baixo		
CARACTERÍSTICAS DESCRITIVAS										
Sintomas						Prováveis sintomas vasomotores	Sintomas vasomotores mais prováveis			Aumento dos sintomas de atrofia urogenital
* Coleta de sangue do 2º ao 5º dia do ciclo						† = Níveis Elevados				
** Nível esperado aproximado com base em ensaios utilizando os padrões hipofisários										

FONTE: COTA e SOUZA, 2018. FMP: Período Menstrual Final

2. Osteosarcopenia

A diminuição gradual e generalizada de massa muscular e força relacionada a idade, denomina-se sarcopenia e, recentemente, foi reconhecida pelos norte-americanos como uma doença muscular, recebendo o CID-10-MC62.84 (VELLAS *et al.*, 2018). De acordo com o Consenso Europeu (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019), a sarcopenia é confirmada quando há baixa força muscular e/ou redução do desempenho físico associada a diminuição da massa muscular, conforme figura 1. Já a severidade da sarcopenia levará em consideração o desempenho físico demonstrado em partir testes, como o teste de velocidade de marcha, e será classificado seguindo o quadro 1.

Figura 1. Algoritmo consenso Europeu para localização de casos. SARC-F: Questionário de rastreamento sarcopenia.; DEXA: densitometria por dupla emissão de raios-X.; BIA: Bioimpedância.; TC: Tomografia computadorizada.; RM: Ressonância magnética.



FONTE: Adaptado de CRUZ-JENTOFT et al., 2019.

Quadro 1. Severidade da sarcopenia. Brasília, 2019.

Estágio	Massa muscular	Força muscular		Desempenho físico
Pré-sarcopenia	↓			
Sarcopenia	↓	↓	ou	↓
Sarcopenia severa	↓	↓	e	↓

FONTE: Adaptado de CRUZ-JENTOFT et al., 2010.

A fragilidade óssea associada à diminuição de massa do osso é a principal característica da osteoporose, predispondo os indivíduos a fraturas com maior facilidade. Além disso, pode levar a complicações, tais como dor crônica, deformidade, depressão e perda da independência. Sua prevalência é maior em mulheres com idade superior a 50 anos, porém é assintomática até que ocorra a primeira fratura. O diagnóstico é definido a partir da avaliação por densitometria de raios X de dupla energia (DEXA), identificando a baixa densidade mineral óssea (DMO) ou na ocorrência de fratura sem trauma importante (BACCARO *et al.*, 2015; BRASILc, 2014).

A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2003) utilizou quatro categorias para propor o diagnóstico da osteoporose, usando escore T para relacionar à população saudável e jovem, conforme quadro 3.

Quadro 3. Critérios densitométricos da Organização Mundial da Saúde. Brasília, 2019.

CATEGORIA	ESCORE T
Normal	Até -1
Osteopenia	Entre -1 e -2,5
Osteoporose	Igual ou inferior a - 2,5
Osteoporose estabelecida	Igual ou inferior a - 2,5, associa a fratura

	por fragilidade óssea
--	-----------------------

FONTE: BRASILc. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose, 2003.

Já a osteosarcopenia é o termo atual utilizado para definir uma síndrome que associa a sarcopenia e osteoporose ou osteopenia ao envelhecimento. Os ossos e os músculos são tecidos regulados metabolicamente pela formação por reabsorção e degradação proteica respectivamente. A desregulação desses tecidos pode resultar em osteoporose ou sarcopenia. A patogênese desse mecanismo é multifatorial, podendo ser sua evolução favorecida conforme fatores bioquímicos, mecânicos, genéticos e estilo de vida. Uma das hipóteses envolve a osteocalcina, proteína derivada de osteoblastos que atua e é marcador de formação óssea, na proliferação celular e secreção de insulina, que age no músculo esquelético relacionando-se com força muscular (PAINTIN *et al.*, 2018; HIRSCHELD *et al.*, 2017).

Tal condição aumenta o risco de quedas e fraturas por fragilidade, elevando, assim, os custos com a saúde pública, reduzindo a qualidade de vida dos idosos, além de maior morbidade e mortalidade do que em pacientes sarcopênicos ou osteoporóticos isolados. O tratamento inclui além do uso de fármacos, a mudança do estilo de vida com a prática de exercício físico e estratégias nutricionais (PAINTIN *et al.*, 2018).

4. Creatina

Trata-se de uma amina nitrogenada, cujo organismo sintetiza a partir da dieta e, no tecido muscular, a enzima creatina quinase (CK) catalisa a reação reversível de fosforilação da creatina em CP, forma na qual fica armazenada. Esta ligação, quando hidrolisada, fornece fosfato para síntese de energia, pois, diferentemente de outros aminoácidos, a creatina não compõe proteínas, mas participa de diversos processos com destaque para geração de moléculas de adenosina trifosfato (ATP), a principal forma de energia química utilizada pelas células (GUIMARÃES-FERREIRA, 2014; BALESTRINO; ADRIANO, 2019).

De acordo com a Sociedade Internacional de Nutrição Esportiva, a creatina é um dos ergogênicos mais estudados e usados por atletas, devido melhora comprovada da performance esportiva. Durante a atividade física, as moléculas de ATP são degradadas em adenosina difosfato (ADP) para fornecimento de energia. Com a suplementação, ocorre aumento na formação e concentração de CP muscular que facilita o processo de ressíntese desse ATP ao doar seu grupamento fosfato à molécula de ADP, mantendo, assim, a disponibilidade durante exercícios intensos e de curta duração com predomínio do metabolismo anaeróbio via sistema ATP-CP, aumentando indiretamente a massa muscular pelo ganho de força em exercícios resistidos e recuperação acelerada. A creatina é mais utilizada na forma monohidratada em protocolo crônico iniciado pela saturação com 5 g quatro vezes por dia durante até uma semana e mantendo com doses de 3-5 g/dia. Porém, maiores doses por períodos mais longos parecem ser necessárias para aumento da concentração cerebral e benefícios em estados patológicos (DORFMAN, 2012; KREIDER *et al.*, 2017).

Ainda, para Balestrino e Adriano (2019), a CP supre a concentração de ATP em condições de alta demanda e em doenças que envolvem oferta reduzida de sangue ou oxigênio. Neste segundo cenário, um órgão pode não produzir ATP suficiente devido a isquemia, um fluxo sanguíneo insuficiente, e consequentemente sofrer hipóxia pela falta de oxigênio. Acontece, por exemplo, no infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico. Em ambas as condições, a CP intervém transferindo seu grupo fosfato para o ADP, de modo a fornecer ATP adicional para satisfazer as necessidades de energia das células. Ademais, este sistema também atua como banco de energia, transportando fosfatos de alta capacidade energética entre as mitocôndrias e os locais celulares de utilização do ATP, ocorrendo isso nas células ósseas.

Corroborando, resultados *in vitro* demonstram a capacidade da creatina em estimular a diferenciação e desenvolvimento de osteoblastos, células responsáveis pela formação de tecido ósseo, assim, pressupondo a suplementação como uma intervenção dietética capaz de compensar a fraqueza muscular e a perda de gordura livre que ocorre em idosos, mesmo na ausência de treinamento físico. Deve-se salientar também a segurança da suplementação a longo prazo nesta

população, como destacado por estudos, que não encontraram achados clínicos ou laboratoriais afetados negativamente após dois anos de uso crônico em indivíduos mais velhos em dose de manutenção. Porém, salienta-se a necessidade de ingestão de um aporte proteico adequado pelos idosos, uma vez que uma dieta rica em proteínas parece apresentar melhores respostas à suplementação de creatina (SALES *et. al*, 2019).

5. Suplementação de creatina na osteosarcopenia pós-menopausa

Pesquisas recentes têm demonstrado uma relação entre a creatina e osteosarcopenia em mulheres na pós-menopausa, assim esta revisão se propôs a levantar trabalhos que apresentassem sobre essa possível relação (Quadro 1).

Gualano *et al.* (2014), estudaram 60 indivíduos acima de 60 anos de idade com osteopenia ou osteoporose durante 24 semanas, dividindo-os em quatro grupos, sendo 15 participantes fazendo uso apenas da suplementação com creatina, 15 participantes utilizando apenas placebo e os outros dois grupos, também com 15 participantes em cada, associando o treinamento resistido ao placebo ou à creatina. O protocolo de suplementação contou com saturação de 20 g/dia durante os primeiros cinco dias e posteriormente dose de manutenção de 5 g/dia. Observou-se que a suplementação de creatina associada ao treino de força foi significativamente mais eficiente para preservar massa e função muscular em relação ao grupo placebo, mas não a massa óssea em mulheres idosas. Já o grupo que fez uso apenas da creatina obteve melhores resultados em massa magra, mas não na função muscular em relação ao placebo.

Já o estudo de Candow *et al.* (2015), avaliou a suplementação de creatina na dose de 0,1g/kg de peso em 39 idosos não treinados, entre eles mulheres na pós-menopausa, durante 32 semanas em conjunto com treinamento resistido. Foram divididos em três grupos: suplementação com creatina imediatamente antes e placebo após o treino; suplementação com creatina imediatamente após e placebo antes do treino e somente placebo antes e após o treino. Os grupos suplementados com creatina obtiveram aumento da massa magra e força muscular maior em relação ao grupo placebo isolado, porém a ingestão de creatina antes ou depois da

sessão de treinamento não demonstrou diferença significativa nos resultados alcançados.

Dando continuidade ao tema sobre o momento de ingestão da creatina, Candow, Forbes e Vogt (2019), analisaram o mesmo público acima com idêntica disposição de grupos a fim de investigar os efeitos da suplementação pré ou pós-exercício no conteúdo e densidade mineral ósseos de idosos, utilizando uma dose de creatina de 0,1 g/kg de peso. Como resultado neste caso, observaram que a suplementação, independente do momento, não afetou o envelhecimento ou a densidade mineral dos ossos.

Chilibeck *et al.* (2015), pesquisaram 33 participantes durante 12 meses divididos em grupo suplementado com creatina na dose de 0,1 g/kg de peso e grupo placebo, ambos sob protocolo de treinamento resistido. Ao final, percebeu-se que houve aumento expressivo de força da flexão óssea e força relativa no exercício de supino, além de amenizar a perda da densidade mineral óssea do colo do fêmur em relação ao grupo placebo, importante fator para minimizar fragilidade e quedas.

Agora, a fim de analisar o efeito crônico da creatina em menores doses, Lobo *et al.* (2015), suplementaram mulheres na pós-menopausa e osteopênicas com 1g de creatina monohidratada durante um ano ou, para o grupo controle, 1 g de dextrose durante o mesmo período. Foram avaliadas 149 participantes, investigando fatores de saúde óssea, composição corporal, massa e função muscular, além de parâmetros sanguíneos, possíveis efeitos adversos e ingestão alimentar através de recordatórios 24 horas. Como resultado, não houve diferença entre os grupos para densidade mineral óssea, índice de massa corporal, gordura corporal e massa magra. Assim como, a função muscular e os resultados laboratoriais permaneceram inalterados. No entanto, destaca-se a não ocorrência de efeitos adversos neste estudo.

Em estudo realizado por Pinto *et al.* (2016), foram analisados 27 voluntários divididos em grupos de 13 participantes que suplementaram 5 g/dia de creatina e realizaram treino de força e 14 participantes que receberam o placebo associado ao treino resistido durante 12 semanas. Por fim, encontraram resultado significativo ($p < 0,005$) no ganho de massa magra para o grupo que suplementou a creatina em relação ao grupo placebo.

A creatina também se mostra um tratamento seguro, de baixo custo e com eficácia positiva em doenças musculoesqueléticas, como a caquexia relacionada à artrite reumatoide. Visto isso, Wilkinson *et al.* (2016), analisaram 40 indivíduos com diagnóstico de artrite reumatóide durante 12 semanas, dividindo-os em dois grupos. O primeiro realizou, primeiramente, a saturação com 20 g de creatina monohidratada durante cinco dias e dose de manutenção de 3 g/dia misturada com suco em pó saborizado, já o grupo placebo recebeu somente o suco em pó saborizado. A composição corporal, força e função física foram avaliados ao início do protocolo, no dia seis e nas semanas 12 e 24. Ao final, a suplementação de creatina foi significativamente eficaz em aumentar a massa muscular, porém não houve alteração na força ou função física.

Em outro estudo, Chami e Candow (2018), comparando efeitos de diferentes doses de suplementação com e sem treinamento resistido, dividiram 33 idosos em três grupos: dose alta de creatina (0,3 g/kg de peso/dia), dose moderada de creatina (0,1 g/kg de peso/dia) e placebo, recebendo somente maltodextrina, durante dez dias consecutivos. Depois, foram feitas análises de força muscular em exercícios de resistência e funcionalidade em tarefas diárias. Houve aumento significativo ($p < 0,005$) ao longo do tempo para força muscular e resistência em ambos os grupos suplementados em relação ao placebo, porém sem diferença entre eles. No entanto, nem o desempenho muscular ou as tarefas relacionadas à funcionalidade dos idosos mostraram-se afetados.

Em contrapartida, um estudo pioneiro no Brasil realizado por Sales *et al.* (2019), acompanhou 170 voluntários acima de 70 anos recebendo 3 g/dia de creatina monohidratada ou placebo durante dois anos sem atividade física, com a intenção de investigar o papel desta suplementação na osteopenia pós-menopausa. Após análises em 12 e 24 meses, verificou-se que a suplementação não aumentou nem evitou a degradação de parâmetros ósseos, assim como, não houve alteração de marcadores, número de quedas ou fraturas. Além disso, não mostrou efeito sob a massa ou função muscular.

Por fim, para destacar o potencial de utilização da creatina frente às mais diversas patologias, Benedetto *et al.* (2018), procuraram investigar o papel da suplementação nutracêutica nas doenças respiratórias e, durante dois meses,

acompanharam 108 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) divididos em grupo suplementado com coenzima Q10 (160 mg/dia) mais creatina (170 mg/dia) duas vezes por dia e grupo placebo. Os resultados encontrados mostraram que, para esta população, a estratégia dietética do conjunto coenzima Q10 + creatina monohidratada melhorou composição corporal, capacidade funcional em atividades diárias e dispneia. Estes efeitos benéficos parecem ter relação com o aumento de componentes anti-inflamatórios e menores marcadores de lesão celular presentes no grupo suplementado, o que pode ser atribuído ao efeito da coenzima Q10.

Já, Kieburtz *et al* (2015), durante um estudo de longo prazo, examinaram mais de 1700 homens e mulheres de 45 centros dos Estados Unidos e Canadá diagnosticados com doença de Parkinson precoce. Os participantes foram divididos em grupo placebo e grupo suplementado, o qual recebeu 10 g de creatina monohidratada durante cinco anos. Análises de capacidade funcional e progressão da doença foram realizadas ao início e final do tratamento. Os resultados não demonstraram melhora nos parâmetros clínicos da suplementação em relação ao placebo e, ainda, o estudo foi encerrado precocemente por concluir futilidade, podendo ser explicado pela dose de creatina insuficiente para apresentar efeitos terapêuticos. Porém, estudos de futilidade, como este, são primordiais para investigar futuras terapias.

Quadro 1. Resumo dos estudos sobre suplementação de creatina, osteosarcopenia e pós menopausa. Brasília - DF, 2019.

Autor/ ano	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Objetivo do estudo	Resultados mais relevantes
Gualano, B. <i>et al</i> (2014)	Ensaio clínico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, durante 24 semanas.	60 indivíduos, acima de 60 anos de idade, divididos em quatro grupos.	Examinar a eficácia da suplementação de 20 g de creatina por 5 dias e doses de manutenção nas próximas 23 semanas de 5 g, associada ou não ao treinamento de força em mulheres idosas vulneráveis.	O grupo creatina mais treino resistido mostrou maiores ganhos em função muscular e acúmulo de massa magra apendicular. Mas não houve melhora em massa óssea.
Candow, D. G. <i>et al</i> (2015)	Estudo experimental, desenho de medidas repetidas, duplo cego com duração de 32 semanas.	39 adultos não treinados com 50 anos ou mais, separados em três grupos.	Comparar os efeitos da suplementação de 0,1 g/kg de peso de creatina imediatamente antes e após sessões de treinamento resistido, com o efeito de placebo em idosos saudáveis.	A suplementação aumentou a massa magra e força muscular em idosos. Porém, o consumo de creatina antes ou depois do treinamento produziram resultados semelhantes. Já a ingestão imediatamente após aumentou a concentração de creatina intramuscular em comparação ao treinamento isolado.
Chilibeck, P. D. <i>et al</i> (2015)	Ensaio clínico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, durante 12 meses.	33 voluntárias, sendo divididos em dois grupos.	Determinar o efeito do uso de 0,1 g/kg de peso da suplementação de creatina durante programa de treinamento de resistência supervisionado sobre as propriedades ósseas em mulheres pós-menopausa.	A suplementação de creatina atenuou a perda de densidade mineral óssea do colo do fêmur, foi preditora de força de flexão óssea e, ainda, força relativa durante exercício de supino em comparação ao placebo.

Lobo, D. M. <i>et al</i> (2015)	Ensaio clínico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, durante um ano.	149 mulheres na pós-menopausa e osteopênicas, divididas em dois grupos.	Investigar os efeitos de suplementação com baixas doses (1 g/dia) de creatina na massa magra, ossos, saúde e função muscular em mulheres idosas na pós-menopausa.	Não houve diferença na saúde mineral óssea e parâmetros antropométricos entre os grupos. Assim como, a função muscular e indicadores bioquímicos permaneceram inalterados.
Kieburtz, K. <i>et al</i> (2015)	Estudo de longo prazo, multicêntrico, duplo cego, randomizado controlado por placebo. Com duração de cinco anos.	1741 voluntários com diagnóstico de doença de Parkinson a menos de 5 anos. Sendo divididos em dois grupos.	Determinar se o uso de 10 g de creatina monohidratada é mais eficaz que o placebo na desaceleração clínica a longo prazo em participantes com doença de Parkinson.	O tempo médio de acompanhamento foi de 4 anos. Para pacientes em tratamento para Parkinson precoce, a suplementação com creatina não melhorou os resultados clínicos em comparação ao placebo.
Pinto, C. L. <i>et al</i> (2016)	Ensaio clínico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo durante 12 semanas.	27 voluntários entre 60 e 80 anos, divididos em dois grupos associados ao treinamento.	Avaliar o efeito da suplementação de creatina monohidratada na dose de 5 g associada a um programa de treinamento resistido sobre a massa magra, a força e a massa óssea em idosos.	Após 12 semanas, o grupo suplementado com creatina + treinamento resistido apresentou ganhos significativamente maiores de massa magra em comparação ao placebo.
Wilkinson, T. J. <i>et al</i> (2016)	Ensaio clínico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, durante 12 semanas.	40 pacientes, divididos em dois grupos.	Investigar a eficácia da suplementação oral de creatina de 20 g durante cinco dias e 3 g pelo restante do período no aumento da massa magra e na melhoria da força e função física em pacientes com artrite reumatóide.	Em pacientes com artrite reumatóide, a suplementação de creatina aumentou a massa muscular, mas não a força ou função física.

Chami, J.; Candow, D. G. (2018)	Estudo experimental, desenho de medidas repetidas, duplo cego com duração de dez dias.	33 mulheres idosas divididas em três grupos.	Comparar os efeitos de diferentes dosagens de suplementação de creatina: dose alta (0,3 g/kg de peso) e dose moderada (0,1 g/kg de peso) independente do treinamento de resistência, sobre desempenho e funcionalidade muscular no envelhecimento.	A suplementação independente da dose e/ou combinada com treinamento resistido não teve efeito no envelhecimento muscular, desempenho ou funcionalidade.
Benedetto, F. <i>et al</i> (2018)	Estudo clínico randomizado, controlado por placebo, duplo cego realizado por dois meses.	108 pacientes com DPOC divididos em dois grupos.	Investigar os efeitos da suplementação nutricional com Coenzima Q10 (160 mg/dia) (QTer®) e Creatina (170 mg/dia) no perfil funcional, nutricional e metabólico de pacientes com DPOC em longo prazo em O2 terapia.	Pacientes suplementados apresentaram melhora no desempenho funcional, na composição corporal e na percepção de dispneia, com aumento sistêmico de metabólitos anti-inflamatórios.
Candow, D. G.; Forbes, S. C.; Vogt, E. (2019)	Ensaio clínico randomizado, desenho de medidas repetidas, duplo cego com duração de 32 semanas.	39 participantes com 50 anos ou mais foram incluídos, divididos em três grupos.	Comparar os efeitos da suplementação de creatina (0,1 g/kg de peso) imediatamente antes <i>versus</i> imediatamente após sessões de treinamento resistido por 8 meses sobre o conteúdo e densidade mineral óssea em adultos idosos.	A suplementação de creatina, independente do momento de ingestão, não teve efeito no envelhecimento do conteúdo ou densidade mineral óssea.
Sales, L. P. <i>et al</i> (2019)	Estudo experimental, randomizado,	170 voluntários, divididos em dois grupos.	Investigar os efeitos de suplementação de 3 g/dia de creatina na área da densidade	A suplementação de creatina não interferiu na densidade mineral óssea, parâmetros microarquitetura ou rotatividade em

	duplo cego, controlado por placebo, acompanhados durante dois anos.		mineral óssea, volume da densidade mineral óssea e propriedades da microarquitetura em mulheres idosas na pós menopausa com osteopenia.	mulheres na pós- menopausa. Além disso, mostrou-se ineficaz na prevenção de quedas e fraturas ou na melhora de massa magra.
--	---	--	---	---

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Verificou-se, com base nesta revisão bibliográfica, que a creatina como um agente ergogênico, auxiliando na ressíntese de ATP, melhora o desempenho físico e, conseqüentemente, o ganho de força e resistência à fadiga em treinamentos resistidos. Portanto, parece ter efeitos positivos em ganho de massa muscular e benefícios na composição corporal de idosos na dose recomendada de 5 g/dia.

Além disso, tendo em vista as adaptações decorrentes do envelhecimento, principalmente em densidade mineral óssea, qualidade e quantidade muscular e capacidade funcional, a creatina aparece como vantajosa opção de intervenção nutricional que atenua perdas musculoesqueléticas e ósseas, podendo devolver a autonomia e prevenir quedas nesta população.

Visto a ausência de efeitos colaterais nos estudos aqui revisados, a creatina monohidratada apresenta-se como uma opção segura, sem grandes contraindicações e sem alterações de função renal, reforçando sua adequação para a população senil nas doses preconizadas e estudadas.

Observou-se também a necessidade de associar o exercício de força ao uso da suplementação para obtenção de melhores resultados visto que estudos realizados apenas com creatina não alcançou resultados significativos em relação ao uso de placebo.

Sendo assim, há necessidade de mais pesquisas a longo prazo para determinar protocolos específicos nos diferentes graus de disfunções musculares e ósseas, na qual encaixa-se a osteosarcopenia.

REFERÊNCIAS

ÁGUAS, F. **Menopausa**. Cap.18. Lisboa, 2011.

ANDRADE, T. S.; DUARTE, Y. A. O.; SANTOS, J. L. F.; LEBRÃO, M. L. Prevalência e fatores associados à sarcopenia, dinapenia e sarcodinapenia em idosos residentes no Município de São Paulo – Estudo SABE. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 21, n. 2, p. 1-13. 2018.

BACARRO, L. F., CONDE, D. M., COSTA-PAIVA, L., PINTO-NETO, A. M. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. **Clinical Interventions in Aging**. v.10, n.1, p. 583-591. 2015.

BALESTRINO, M.; ADRIANO, E. Beyond sports: Efficacy and safety of creatine supplementation in pathological or parapsychological conditions of brain and muscle. **Medicinal Research Reviews**, p. 1-33, 2019.

BENDER, A.; KLOPSTOCK, T. Creatine for neuroprotection in neurodegenerative disease: end of story? **Amino Acids**, v. 48, n. 8, p. 1929-1940, 2016.

BENEDETTO, F.; PASTORELLI, R.; FERRARIO, M.; BLASIO, F.; MARINARIA, S.; BRUNELLI, L.; WOUTERS, E. F. M.; POLVERINO, F.; CELLI, B. R. Supplementation with Qter® and Creatine improves functional performance in COPD patients on long term oxygen therapy. **Respiratory Medicine**. v. 142, n. 1, p. 86-93, 2018.

BRASILa. **Saúde da pessoa idosa: prevenção e promoção à saúde integral**. Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/saude-da-pessoa-idosa>> Acesso em 29 mar. 2019.

BRASILb. **Projeção da população do Brasil e Unidades da Federação**. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2019. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>> Acesso em 29 mar. 2019.

BRASILc. **Portaria Nº 224, 26 de março de 2014**. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-osteoporose-2014.pdf>> Acesso em 25 set. 2019.

CANDOW, D. G.; FORBES, S. C.; VOGT, E. Effect of pre-exercise and post-exercise creatine supplementation on bone mineral content and density in healthy aging adults. **Experimental Gerontology**, v. 119, n. 1, p. 89-92, 2019.

CANDOW, D. G.; VOGT, E.; JOHANNSMEYER, S.; FORBES, S. C.; FARTHING, J. P. Strategic creatine supplementation and resistance training in healthy older adults. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 40, n. 1, p. 689-694, 2015.

CHAMI, J.; CANDOW, D. G. Effect of creatine supplementation dosing strategies on aging muscle performance and functionality. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 23, n. 3, p. 281-285, 2018.

CHILIBECK, P. D.; CANDOW, D. G.; LANDERYOU, T.; KAVIANI, M.; PAUS-JENSSEN, L. Effects of creatine and resistance training on bone health in postmenopausal women. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 47, n. 8, p. 1587-1595, 2015.

COTA E SOUZA, L. A. Avaliação de sintomas climatéricos, parâmetros antropométricos e laboratoriais em praticantes de yoga. **Universidade Federal de Ouro Preto**, 2018.

CRUZ-JENTOFT, A. J.; BAEYENS, J. P.; BAUER, J. M.; BOIRIE, Y.; CEDERHOLM, T.; LANDI, F.; MARTIN, F. C.; MICHEL, J. P.; ROLLAND, Y.; SCHNEIDER, S. M.; TOPINKOVÁ, E.; VANDEWOUDE, M.; ZAMBONI, M. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 39, n. 1, p. 412-423, 2010.

CRUZ-JENTOFT, A. J.; BAHAT, G.; BAUER, J.; BOIRIE, Y.; BRUYÈRE, O.; CEDERHOLM, T.; COOPER, C.; LANDI, F.; ROLLAND, Y.; SAYER, A. A.; SCHNEIDER, S. M.; SIEBER, C. C.; TOPINKOVA, E.; VANDEWOUDE, M.; VISSER, M.; ZAMBONI, M. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 48, n. 1, p. 16-31, 2019.

CRUZ-JENTOFT, A. J.; KIESSWETTER, E.; DREY, M.; SIEBER, C. C. Nutrition, frailty, and sarcopenia. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 29, n. 1, p. 43-48, 2017.

DORFMAN, L. Nutrição voltada para o exercício e o desempenho esportivo. In: MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J. L. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia**. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 1227 p.

FECHINE, B. R. A.; TROMPIERI, N. O processo de envelhecimento: as principais alterações que acontecem com o idoso com o passar dos anos. **Revista Científica Internacional**, 20ª ed., v. 1, n. 7, p. 106-194, Ceará, jan./mar., 2012.

GUALANO, B.; MACEDO, A. R.; ALVES, C. R. R.; ROSCHEL, H.; BENATTI, F. B.; TAKAYAMA, L.; PINTO, A. L. S.; LIMA, F. R.; PEREIRA, R. M. R. Creatine supplementation and resistance training in vulnerable older women: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. **Experimental Gerontology**, v. 53, n. 1, p. 7-15, 2014.

GUIMARÃES-FERREIRA, L. Papel do sistema da fosfocreatina na homeostase energética das musculaturas esquelética e cardíaca. **Einstein**, v. 12, n. 1, p. 126-131, 2014.

HALL, J. E. Endocrinology of the menopause. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v 44, n.3, p. 465-496, 2015.

HASSAN, E. B.; DUQUE, G. Osteosarcopenia: A new geriatric syndrome. **Australian Family Physician**. v. 46, n. 11, p. 849-853, 2017.

HIRSCHFELD, H. P.; KINSELLA, R.; DUQUE, G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. **Osteoporosis International**. v. 28, n. 10, p. 2781-2790, 2017.

JONES, C. M.; BOELAERT, K. The Endocrinology of ageing: a mini-review. **Gerontology**, v. 1, n. 61, p. 291-300, 2015.

KIEBURTZ, K.; TILLEY, B. C.; ELM, J. J.; BABCOCK, D.; HAUSER, R.; ROSS, G. W.; AUGUSTINE, A. H.; AUGUSTINE, E. U.; AMINOFF, M. J.; BODIS-WOLLNER, I. G.; BOYD, J.; CAMBI, F.; CHOU, K.; CHRISTINE, C. W.; CINES, M.; DAHODWALA, N.; DERWEN, L.; DEWEY JR, R. B.; HAWTHORNE, K.; HOUGHTON, D. J.; KAMP, C.; LEEHEY, M.; LEW, M. F.; LIN LIANG, G. S.; LUO, S. T.; MARI, Z.; MORGAN, J. C.; PARASHOS, S.; PÉREZ, A.; PETROVITCH, H.; RAJAN, S.; REICHWEIN, S.; ROTH, J. T.; SCHNEIDE, J. S.; SHANNON, K. M.; SIMON, D. K.; SIMUNI, T.; SINGER, C.; SUDARSKY, L.; TANNER, C. M.; UMEH, C. C.; WILLIAMS, K.; WILLS, A. Effect of creatine monohydrate on clinical progression in patients with Parkinson disease: a randomized clinical trial. **Journal of the American Medical Association**. v. 313, n. 6, p. 584-593, 2015.

KREIDER, R. B.; KALMAN, D. S.; ANTONIO, J.; ZIEGENFUSS, T. N.; WILDMAN, R.; COLLINS, R.; CANDOW, D. G.; KLEINER, S. M.; ALMADA, A. L.; LOPEZ, H. L. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 14, n. 18, p. 1-18, 2017.

LOBO, D. M.; TRITTO, A. C.; SILVA, L. R.; OLIVEIRA, P. B.; BENATTI, F. B.; ROSCHEL, H.; NIEß, B.; GUALANO, B.; PEREIRA, R. M. R. Effects of long-term low-dose dietary creatine supplementation in older women. **Experimental Gerontology**, v. 70, n. 1, p. 97-104, 2015.

LUI FILHO, J. F.; BACCARO, L. F. C.; FERNANDES, T.; CONDE, D. M.; COSTA-PAIVA, L. PINTO NETO, A. M. Epidemiologia da menopausa e dos sintomas climatéricos em mulheres de uma região metropolitana no sudeste do Brasil: inquérito populacional domiciliar. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 37, n. 4, p. 152-158, 2015.

MARZETTI, E; RICCARDO, C.; TOSATO, M.; CESARI, M.; DI BARI, M.; CHERUBINI, A.; COLLAMATI, A.; D'ANGELO, E.; PAHOR, M.; BERNABEI, R.; LANDI, F. Sarcopenia: an overview. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 29, n. 1, p. 11-17, 2017.

MORAES, E. N. **Princípios básicos de geriatria e gerontologia**. Belo Horizonte: Coopemed, 2008. 700 p.

NIA. **What Is Menopause?**, National Institute on Aging (NIA) - U.S Department of Health & Human Services, jun. 2017. Disponível em: <<https://www.nia.nih.gov/health/what-menopause>> Acesso em 15 ago. 2019.

OMS. **Life expectancy**. Organização Mundial da Saúde. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/situation_trends_text/en/> Acesso em 29 mar. 2019.

OMS. Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. **Prevention and management of osteoporosis**. Organização Mundial da Saúde. 2003. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_921.pdf> Acesso em 25 set. 2019.

PAINTIN, J.; COOPER, C.; DENNISON, E. Osteosarcopenia. **British journal of hospital medicine**, v.79, n. 5, p. 253-258. 2018.

PINTO, C. L. **Efeito da suplementação de creatina associada a um programa de treinamento físico resistido sobre massa magra, força e massa óssea em idosos**. 2015. 101 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição e Saúde) - Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2015.

PINTO, C. L.; BOTELHO, P. B.; CARNEIRO, J. A.; MOTA, J. F. Impact of creatine supplementation in combination with resistance training on lean mass in the elderly. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 7, n. 1, p. 413-421, 2016.

RIESBERG, L. A.; WEED, S. A.; MCDONALD, T. L.; ECKERSON, J. M.; DRESCHER, K. M. Beyond muscles: the untapped potential of creatine. **International Immunopharmacology**, v. 37, n. 1, p. 31-42, 2016.

SALES, L. P.; PINTO, A. J.; RODRIGUES, S. F.; ALVARENGA, J. C.; GONÇALVES, N.; SAMPAIO-BARROS, M. M.; BENATTI, F. B.; GUALANO, B. PEREIRA, R. M. R. Creatine supplementation (3 g/day) and bone health in older women: a 2-year, randomized, placebo-controlled trial. Manuscript. **Oxford University Press on behalf of The Gerontological Society of America**, 2019.

SPG. **Consenso nacional sobre menopausa**. Sociedade Portuguesa de Ginecologia (SPG), 2016.

TAKAHASHI, T. A.; JOHNSON, K. M. Menopause. **Medical Clinics of North America**. v. 99, n. 3, p. 521-534, 2015.

VAN DEN BELD, A. W.; KAUFMAN, J. M.; ZILLIKENS, M. C.; LAMBERTS, S. W. J.; EGAN, J. M.; VAN DER LELY, A. J. The physiology of endocrine systems with ageing. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 6, n. 8, p. 1-24, 2018.

VELLAS, B.; FIELDING, R. A.; BENS, C.; BERNABEI, R.; CAWTHON, P. M.; CEDERHOLM, T.; CRUZ-JENTOFT, A. J.; DEL SIGNORE, S.; DONAHUE, S.;

MORLEY, J.; PAHOR, M.; REGINSTER, J. Y.; RODRIGUEZ MAÑAS, L.; ROLLAND, Y.; ROUBENOFF, R.; SINCLAIR, A.; CESARI, M. Implications of ICD-10 for sarcopenia clinical practice and clinical trials: report by the international conference on frailty and sarcopenia research task force. **The Journal of Frailty & Aging**, v. 7, n. 1, p. 2-9, 2018.

WELLMAN, N. S.; KAMP, B. J. Nutrição e envelhecimento. In: MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J. L. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia**. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 1227 p.

WILKINSON, T. J.; LEMMEY, A. B.; JONES, J. G.; SHEIKH, F.; AHMAD, Y. A.; CHITALE, S.; MADDISON, P. J.; O'BRIEN, T. D. Can creatine supplementation improve body composition and objective physical function in rheumatoid arthritis patients? A randomized controlled trial. **Arthritis Care & Research**, v. 68, n. 6, p. 729-737, 2016.